

# ヒト赤血球中ハロペリドール還元酵素活性と血漿中還元型ハロペリドール濃度との関係

著者	柴崎 守和
発行年	1992-09-25
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10422/1917">http://hdl.handle.net/10422/1917</a>

論文內容要旨

分離して $-80^{\circ}\text{C}$ で冷凍保存した。(血球成分には取り除いた血漿と等量の蒸留水を加えて希釈し保存した。)

#### 1) 結漿中並びに赤血球中のHALおよび還元型HAL (RHAL) 濃度の測定

定量直前に以下の手順で抽出を行った。患者の血漿 2 ml、希釈した血球成分 4 ml および標準物質 (HAL と RHAL) 0.1 ml を加えた健常者の血漿 2 ml、希釈した血球成分 4 ml に、内部標準物質 (imipramine) 25 ng/0.1 ml を加えて混合する。これに 0.7 M bicarbonate buffer, pH 9.7 を 0.3 ml 加えて混合した後、3 % isoamyl alcohol を含む heptane を 4 ml 加えて 15 分間振盪する。これを遠沈分離した後、水層を凍結除去し、有機層に 0.05 % の正リン酸を 0.2 ml 加えてよく混合した後、再遠沈し、有機層を吸引除去する。こうして得られた検体から 50  $\mu\text{l}$  を定量に供した。定量は HPLC で行った。

#### 2) 赤血球中 HAL 還元酵素活性の定性分析と定量

200 mM phosphate buffer pH 7.4 に enzyme source である希釈した血球成分 100  $\mu\text{l}$  と NADPH (5 mM)、基質として HAL (100  $\mu\text{M}$ ) を加えて  $37^{\circ}\text{C}$  で 30 分間 incubate し、生成された RHAL を 1) の方法で測定し、各個体の赤血球数から計算して酵素活性を求めた。

この酵素活性の定量前に予備的な研究として基質濃度、反応時間、pH、補酵素 (NADPH) の有無と RHAL の生成量を求めてこの酵素の定性分析を行い、定量条件を設定した。

#### [結 果]

得られた各個体の血漿中 HAL、RHAL 濃度から HAL の代謝活性を反映する値として血漿中 RHAL/HAL 比を算出した。その結果、血漿中 RHAL/HAL 比は 0.8 を境として bimodal な分布を示した。血漿中 RHAL/HAL 比が 0.8 以上のものを extensive metabolizer (EM) とみなすと EM は 13.3 % 存在するという結果であった。また各個体の赤血球中 HAL 還元酵素活性は  $5.4 \sim 26.1 \text{ pmol/hr}/10^6 \text{ RBC}$

( $13.5 \pm 3.5$ ) であった。個体内の変動係数はたかだか 8.5 % でありこの値は個人によってほぼ一定であることが示された。この還元酵素活性は monomodal な分布を示した。各個体の血漿中 RHAL/HAL 比と還元酵素活性の間には有意な相関はなかった。また各個体のこの二つの値と年齢、性、治療期間、体重との間には有意な相関はなかった。赤血球中の HAL、RHAL 濃度は血漿中の HAL、RHAL 濃度とそれぞれ有意な相関があったが、赤血球中の RHAL/HAL 比は血漿中の RHAL/HAL 比の 3 ~ 4 倍であった。

#### [考 察]

血漿中 RHAL/HAL 比は 2 相性の分布を示したのに対し、赤血球中 HAL 還元酵素活性の分布は 1 相性で両者の間に相関はなかった。この格差は血漿中 HAL、RHAL 濃度を決定する因子として還元経路のみならず、他の代謝経路も関与していることを示唆している。例えばヒト肝臓の microsome の cytochrome P-450 で RHAL が酸化されて HAL に変換されることが実験的に示されている。つまり、血漿中 RHAL/HAL 比の 2 相性の分布は還元酵素活性のみならず肝臓の酸化酵素活性やグルクロン酸抱合能の個体差によっている可能性がある。また赤血球中 RHAL/HAL 比が血漿中 RHAL/HAL 比の 3 ~ 4 倍であるという結果は RHAL の赤血球への集積を示しており、赤血球中に還元酵素が存在することを裏づけている。

#### [結 論]

HAL 服用患者を対象に血漿中、赤血球中 HAL、RHAL 濃度および、赤血球中 HAL 還元酵素活性の

定量を行い、以下の結果を得た。

1. 血漿中RHAL/HAL比は2相性の分布を得た。
2. 赤血球中HAL還元酵素活性は1相性の分布を示し、個体特異的であった。
3. 血漿中RHAL/HAL比と赤血球中HAL還元酵素活性との間に有意な相関はなかった。
4. 赤血球中RHAL/HAL比は血漿中RHAL/HAL比の3～4倍でありRHALの赤血球中への集積を示した。

### 学位論文審査の結果の要旨

ハロペリドール (HAL) は、今日、精神科疾患の治療に最も多用されている抗精神病薬の一つであり、その臨床効果および副作用の評価のためのHALの血中濃度モニタリングが行われてきた。最近、その主要代謝産物である還元型ハロペリドール (RHAL) の血漿中濃度および還元型と親化合物の濃度比 (RHAL/HAL比) が治療上有用な指標となるとして注目されている。また、この濃度比の個体差、人種差もあきらかになり、比較文化精神薬理学 (transcultural psychopharmacology) の分野でも注目されている。したがって、本研究では、HAL服用中の患者の血漿中HALおよびRHAL濃度を定量し、各個体のRHAL/HAL比を求めてその分布の特性を調べ、さらに赤血球中のHAL還元酵素活性の定量法を開発し、それがこの比の個体差、人種差を決定する因子としてどれほど意味があるかを検討した。

まず、均質化した粗赤血球を用いての阻害実験および酵素学的特性の検討により、この酵素がketone reductaseの特性をもつことをあきらかにし、その定量法を開発した。ついで、HAL服用中の精神科患者75名の血漿中HALおよびRHAL濃度を測定し、各個体のRHAL/HAL比を求めるとともに、HALの還元酵素活性を定量した。その結果、RHAL/HAL比は2相性の分布を示したのに対し、HAL還元酵素活性の分布は1相性で正規分布を示すことがわかった。また、RHAL/HAL比とHAL還元酵素活性はそれぞれ各個体に特異的であったが、この両者の間に相関はなかった。以上の研究により、ヒト赤血球中にketone reductaseの特性を持つHAL還元酵素が存在し、その酵素活性の定量が多数の臨床材料に応用できること、また血漿中RHAL/HAL比が示す2相性の分布は多数の個体中に約10～20%の代謝不全者 (slow metabolizer) が存在することを示唆するが、それがこの還元酵素活性の個体差によるものでないことがあきらかとなった。

本研究は、抗精神病薬の代謝には、水酸化酵素だけでなく還元酵素も重要な役割を果たしていることを臨床データで示すとともに、抗精神病薬の代謝率の異なった複数のグループが混在しているという新しい重要な情報を提供するものであり、博士 (医学) の授与に値するものと判断された。